文章编号:1000-5404(2008)01-0075-03

论著

拉米夫定对慢性重型乙型肝炎患者生存率的提高

张 南,夏 杰,邓国宏,王宇明 (第三军医大学西南医院全军感染病研究所,重庆 400038)

摘 要:**目的** 观察抗病毒药物拉米夫定对慢性重型乙型病毒性肝炎患者生存率的影响。**方法** 采用配对的回顾性队列研究方法,对 1999 年 10 月至 2003 年 12 月住院的慢性重型乙型病毒性肝炎患者,根据年龄、性别和病程 3 个变量对应用拉米夫定和未用拉米夫定治疗的患者进行匹配,比例为 1∶1。配对结果为拉米夫定治疗组 103 例,未用拉米夫定组 103 例。对研究对象进行随访并比较两组中位生存时间及生存率的差别。**结果** 拉米夫定治疗组中位生存时间为 85 d,3 年生存率为 42.7%;未用拉米夫定组中位生存时间为 35 d,3 年生存率为 23.4%,两组之间生存率有明显差异($P<0.01$)。**结论** 应用拉米夫定治疗可提高慢性重型乙型病毒性肝炎患者的生存率。

关键词:拉米夫定;慢性重型乙型病毒性肝炎;预后;生存率
中图法分类号:R195.4;R512.62;R975.5 **文献标识码**:A

Effect of lamivudine on survival rate of patients with chronic severe hepatitis B

ZHANG Nan, XIA Jie, DENG Guo-hong, WANG Yu-ming (Department of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the survival rate of patients with chronic severe hepatitis B (CSH) after lamivudine treatment. Method A matched retrospective cohort study using data on patients derived from a prospectively collected chronic severe hepatitis B database was conducted. The database included patients who received or did not receive lamivudine treatment from October, 1999 to December, 2003. The match was conducted according with 3 variables: sex, age and duration of disease. The match ratio was 1∶1. Cases were patients who received lamivudine treatment ($n=103$). Controls were patients who did not receive lamivudine treatment ($n=103$). All the patients were followed up and their median survival time and survival rate were compared and evaluated. Results The median survival time in lamivudine treatment group and control group were 85 and 35 d respectively. The survival rate for 3 years in treatment group and control group were 42.7% and 23.4% respectively. There was significance difference in survival rate between the 2 groups ($P<0.01$). Conclusion Lamivudine may improve survival of patients with chronic severe hepatitis B.

Key words: lamivudine; treatment; prognosis; survival rate

慢性重型乙型病毒性肝炎(chronic severe hepatitis,CSH)病情发展迅速,常规内科综合治疗效果差、并发症多、病死率高,目前尚无较好的治疗方法。拉米夫定(lamivudine, LAM)能够改善失代偿肝硬化患者的肝功能,延长生存期[1]。我们应用配对的回顾性队列研究方法分析了本院 1999 – 2003 年部分 CSH 病例,评价 LAM 对 CSH 患者生存率的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 1999 年 10 月至 2003 年 12 月在本院全军感染病研究所住院资料完整的 CSH 患者作为研究对象。诊断标准符合 2000 年 5 月西安会议《病毒肝炎防治方案》。入选标准:慢性重型肝炎、e 抗原阳性、HBV-DNA > 10^4 拷贝/L。排除标准:合并有严重心、肺疾病或恶性肿瘤和肝移植患者。

1.2 匹配设计

为了比较 LAM 抗病毒治疗和传统保守疗法的治疗效果,我们对患者进行了配对分析。首先建立数据库,包括 1999 – 2003 年在我院住院治疗的 CSH 患者,共 560 例。观察组为接受 LAM 治疗的患者,对照组为未用 LAM 治疗的患者。以性别、年龄和病程 3 个变量进行配对,配对完成后按照 1∶1 比例随机选取对照组病例。配对结果为观察组 103 例,男性 89 例(86.4%),女性 14 例(13.6%);年龄 13 ~ 61(38 ± 9.7)岁。对照组 103 例,男性 94 例(91.3%),女性 9 例(8.7%);年龄 12 ~ 63(39 ± 11)岁。住院时间最短者为 2 d,最长者为 164 d,平均 23 d。

经 χ^2 检验,观察组和对照组在性别组成、并发症的发生如腹水、肝性脑病、上消化道出血、肝肾综合征和自发性腹膜炎等方面均无显著差异($P>0.05$)。见表 1。

作者简介:张 南,男,河南省开封市人,博士研究生,主治医师,主要从事病毒性肝炎的临床与基础方面的研究,发表论文 5 篇。电话:(023)68754475
通信作者:王宇明,电话:(023)68754141, E-mail:wym417@mail.tmmu.com.cn
收稿日期:2007-04-28 修回日期:2007-07-26

表1 两组一般情况比较［例数(%),$n=103$］

组别	性别		腹水	肝性脑病	上消化道出血	肝肾综合征	自发性腹膜炎
	男	女					
观察组	89(86.4)	14(13.6)	54(52.4)	46(44.7)	6(5.8)	11(10.7)	35(34.0)
对照组	94(91.3)	9(8.7)	60(58.3)	50(48.5)	8(7.7)	10(9.7)	33(32)
χ^2	1.223 6		0.707 1	0.312 1	0.306 5	0.053 0	0.087 8
P	0.268 7		0.400 4	0.576 4	0.579 8	0.817 9	0.767 0

表2 两组年龄及实验室检查资料比较($\bar{x}\pm s$, $n=103$)

组别	年龄	HBV-DNA(log10)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μmol/L)	ALB(g/L)	PT(s)	PTA(%)	INR	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)
观察组	38.0±9.7	6.5±1.2	507±467	463±555	422±183	32.0±5.2	34.7±12.1	33.6±16.3	3.0±0.9	6.4±3.5	129±147
对照组	39.0±11	6.3±1.4	515±472	506±498	403±168	33.0±5.9	33.6±13.5	31.3±15.0	2.9±0.7	5.8±3.7	108±133
t	−0.692 0	1.100 8	−0.122 3	−0.585 3	0.776 3	1.290 5	0.615 8	1.053 4	0.890 1	1.195 6	1.075 1
P	0.244 9	0.136 1	0.451 4	0.279 5	0.219 3	0.099 2	0.269 4	0.146 7	0.187 2	0.116 6	0.141 8

1.3 治疗方案

1.3.1 常规治疗 主要给予内科综合治疗。

1.3.2 抗病毒治疗 LAM(葛兰素史克公司生产)100 mg口服,1次/d。观察组在内科综合治疗的基础上加用抗病毒治疗;对照组仅采取内科综合治疗。

1.4 研究方法

摘录患者住院临床资料和实验室检查资料,以入院后患者首次检查的结果作为研究资料。观察组以患者入院后开始服用LAM的时间作为起始观察时间;对照组以入院时间作为起始观察时间。生存时间定义为起始观察时间至患者死亡或研究中止时间。

1.5 统计学分析

将资料整理后用Microsoft Excel 2003软件建立数据库,SAS 8.2 for windows(Statistical Analysis System)软件进行配对并完成统计学处理。χ^2检验或Fisher精确检验比较计数资料间的差异;t检验比较两组计量资料间的差异;Kaplan-Meier方法计算生存率,秩和检验(Log-rank)比较两组之间生存率的差异。

2 结果

2.1 随访结果

研究终止日期为2006年12月30日,中位随访时间为76 d,最长为1340 d。至研究结束LAM治疗组共有59例死亡,44例存活。57例患者在半年内死亡,另2例分别在治疗后13.5个月和21个月由于停药病情复发死亡。未用LAM组共有74例死亡,29例存活。

2.2 实验室检查结果

经t检验,观察组和对照组之间在HBV-DNA水平、谷丙转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、血清白蛋白(ALB)、血清总胆红素(TBIL)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶原活动度(PTA)、国际标准化比率(INR)、尿素氮(BUN)和肌酐(Cr)均无显著差异($P>0.05$)。见表2。

2.3 Kaplan-Meier分析结果

观察组患者的中位生存时间为85 d,3年生存率为42.7%。对照组的中位生存时间为35 d,3年生存率为23.4%。经Log-rank检验,两组之间的生存率有显著差异($P<0.01$)。生存曲线见图1。

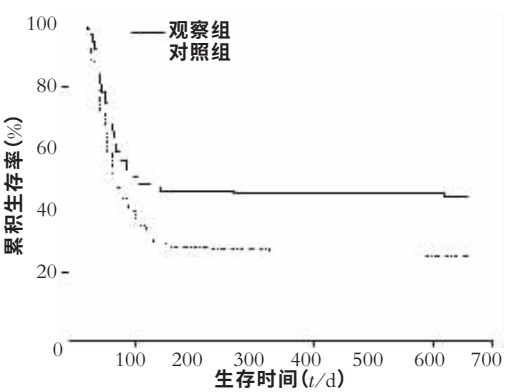


图1 两组生存曲线比较

3 讨论

LAM对抑制HBV逆转录酶活性发挥起高效抗病毒作用,它具有疗效快、口服方便、实用安全等优点,已被广泛用于慢性乙型肝炎的治疗。LAM治疗HBV感染失代偿肝硬化,可使患者血清HBV-DNA迅速降低,促使e抗原血清转换,从而使大多数患者的临床、肝功能指标及Child-Pugh评分显著改善,这在国外已有较多报道[1-5]。

CSH发病机制复杂,目前公认其主要原因是HBV-DNA在体内持续大量复制,而致宿主机体产生过强的细胞免疫反应,造成肝细胞广泛病变和肝细胞大片坏死[6,7]。抗病毒治疗可阻断肝坏死,促进组织修复。核苷类似物是抗病毒治疗的较好选择,是治疗重型肝炎的重要手段。本研究观察结果显示,服用LAM的患者中位生存时间为85 d,高于对照组35 d的中位生存时间,也高于以往未进行抗病毒治疗患者中位生存时间47 d的国内报道[8]。观察组3年的累积生存率高于未经抗病毒治疗的对照组,提示应用LAM治疗可以显著改善CSH患者的远期预后。

LAM虽然能通过抑制HBV-DNA聚合酶抑制病毒增殖,但它不能消除肝细胞内HBV的共价闭合环状DNA(cccDNA),停用LAM后HBV DNA合成的阻断

作用解除，以 cccDNA 为模板又开始了 HBV 的复制，引起肝脏炎症活动。LAM 观察组 2 例患者由于擅自停药而导致病情加重，分别在 13.5 个月和 21 个月死亡。因此对于 HBV 处于活跃复制阶段的 CSH 患者，应尽早采用抗病毒治疗并在治疗过程中加强定期随访，这样可显著提高患者的生存率，减少复发带来的严重后果。

参考文献：

[1] Kapoor D, Guptan R C, Wakil S M, *et al*. Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2000, 33(2): 308 - 312.

[2] Hann H W, Fontana R J, Wright T, *et al*. A United States compassionate use study of lamivudine treatment in nontransplantation candidates with decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. Liver Transpl, 2003, 9(1): 49 - 56.

[3] Villeneuve J P, Condreay L D, Willems B, *et al*. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2000, 31(1): 207 - 210.

[4] Manolakopoulos S, Karatapanis S, Elefsiniotis J, *et al*. Clinical course of lamivudine monotherapy in patients with decompensated cirrhosis due to HBeAg negative chronic HBV infection[J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(1): 57 - 63.

[5] Yao F Y, Bass N M. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection[J]. J Hepatol, 2000, 33(2): 301 - 307.

[6] 顾长海，王宇明. T 细胞毒致乙型肝炎坏死机制[M]//顾长海，王宇明. 肝功能衰竭. 北京：人民卫生出版社，2002：153 - 154.

[7] 郭亚光，黄何清. 膦甲酸钠治疗慢性重型乙型肝炎短期效果观察[J]. 实用临床医药杂志，2007，11(3)：104 - 106.

[8] 张 南，王宇明，邓国宏，等. 慢性重型肝炎患者的预后因素分析及预后模型的建立[J]. 中华肝脏病杂志，2005，13(10)：730 - 733.

（编辑 薛国文）

文章编号：1000-5404(2008)01-0077-01

个案与短篇

经输尿管镜离体处理亲体供肾结石 2 例

刘 宏，余荣杰，赵洪雯，李 敛，吴雄飞 （第三军医大学西南医院肾科，重庆 400038）

供体肾结石因其潜在的导致尿路梗阻的风险，既往曾作为亲属供肾的明确禁忌证。近年来，随着腔内泌尿外科技术的发展，供肾结石有可能通过输尿管镜下取石和弹道碎石得到清除，从而有效扩大供肾来源，促进亲体肾移植的开展。我科自 2005 年以来，采用离体输尿管镜下取石和弹道碎石处理供肾结石 2 例，取得了较好效果，报告如下。

1 临床资料

病例 1，供者男性，58 岁，因其女儿慢性肾功能衰竭来院要求行亲体肾移植。入院查供、受者血型均为 O 型，供者术前经血常规、尿常规、肝肾功能、心电图、胸片、肝炎血清学检查、CT 血管成像、供受者间 HLA 配型等检查，除 B 超、CT 检查左肾下极发现直径约 0.4 cm 小结石外其他结果均正常。经各项术前准备于 2005 年 12 月 16 日行供肾摘取手术。采用左侧十一肋间切口，切除左肾后先以 4 ℃ HCA 肾保液 200 ml 在冰水中灌洗。然后将移植肾置冰盐水中，采用 F8/9.8 输尿管镜在 4℃盐水低压灌注下由输尿管残端逆行至肾盂，调整供肾与输尿管镜的角度，于肾下盏找到结石，采用取石钳夹出。常规行亲体肾移植，留置 F6 号双 J 管内引流。

病例 2，供者男性，30 岁，因要求作为亲体肾移植供者入院。入院经彩超及 CT 检查发现左肾下极直径约 0.6 cm 结石。经术前准备于 2006 年 7 月 12 日行供肾摘取术。取肾过程同病例 1。输尿管镜下见结石呈桑葚状，表面不光滑，采用直径 0.8 mm 弹体击碎结石后以碎石钳取出结石碎块，常规行移植肾植入术，留置 F9 号硅胶管外支架，术后 10 d 拔除。

2 结果

两例患者术后移植肾功能恢复良好，供、受者均正常康复出院，随访至今未发现供、受者出现泌尿系结石。

3 讨论

泌尿系结石是泌尿外科常见病。调查显示，我国泌尿系结石发病率为 1% ~5%，其中尤以贵州、重庆高发。我科自 2005 年至今实施的 52 例亲体肾移植供体中即发现了 2 例肾结石。供肾结石由于其潜在的尿路梗阻风险既往多列为肾移植的禁忌证。在尸体肾源日益短缺的情况下，特别是伴随腔内泌尿外科技术的进步，使合并非梗阻性肾结石的亲体供肾的运用成为可能。我们在 2 例合并肾结石的供肾摘除后，成功地采用输尿管镜及气压弹道碎石技术，进行了体外供肾结石的处理。离体采用输尿管镜处理亲体供肾结石的优势在于：①操作简

（下转 80 页）

基金项目：第三军医大学西南医院临床创新基金(2006)
Supported by the Research Foundation for Clinical Innovation of Southwest Hospital of Third Military Medical University (2006)

作者简介：刘 宏，男，湖北省襄樊市人，博士，副主任医师，副教授，主要从事急性肾衰及肾移植方面的研究，发表论文 20 余篇。电话：(023) 68754210

通信作者：吴雄飞，电话：(023)68754188

收稿日期：2007-09-20 修回日期：2007-12-20